

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年1 月10 日 (10.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/02526 A1(51) 国際特許分類: C07D 211/32, 213/50, 401/06,  
405/06, 498/04, A61K 31/445, 31/4425, 31/4545, 31/454,  
31/4709, 31/55, 31/5355, 31/4439, A61P 27/06[JP/JP]; 〒509-0131 岐阜県各務原市つつじが丘4-117  
Gifu (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05714

(74) 代理人: 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.); 〒  
103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長  
ビル6階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年7 月2 日 (02.07.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-200899 2000 年7 月3 日 (03.07.2000) JP  
特願2000-230319 2000 年7 月31 日 (31.07.2000) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東  
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯村 洋一  
(IIMURA, Yoichi) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つく  
ば市二の宮4-5-87 Ibaraki (JP). 小笹 貴史 (KOSASA,  
Takashi) [JP/JP]; 〒300-2436 茨城県筑波郡谷和原村  
絹の台6-18-7 Ibaraki (JP). 加藤 晃良 (KATO, Akira)

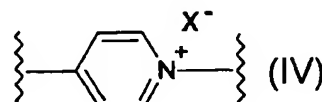
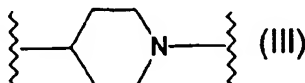
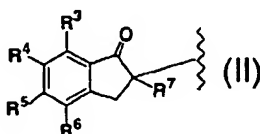
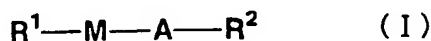
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR CONTROLLING INTRAOCULAR PRESSURE

(54) 発明の名称: 眼圧調整用の医薬組成物

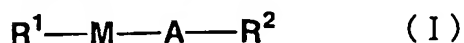
(57) Abstract: Novel pharmaceutical compositions which can control intraocular pressure and are useful in the treatment, prevention or amelioration of eye diseases such as glaucoma and mydriasis. The compositions contain compounds of the general formula (I) or salts thereof: (I) wherein R<sup>1</sup> is a group of the general formula (II) (wherein R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are each independently hydrogen, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkoxy, or the like; and R<sup>7</sup> is halogeno); R<sup>2</sup> is hydrogen, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, a CH<sub>2</sub>-B group (wherein B is optionally substituted phenyl or the like), or the like; M is a single bond or C<sub>1-6</sub> alkylene; and A is (III) or (IV) (wherein X<sup>-</sup> is a halide ion or an organic sulfonate ion).

[続葉有]

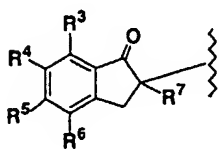


## (57) 要約:

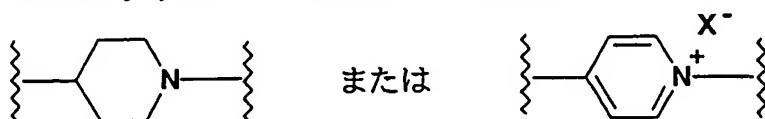
本発明は、眼内圧を調整し、緑内障、散瞳等の眼疾患の治療、予防または改善に有用な新規医薬組成物を提供する。下記式で表される化合物またはその塩を含有する眼内圧を調整するための医薬組成物である。



〔式中、 $R^1$ は式



〔式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基等を示し； $R^7$ はハロゲン原子を示す〕等を示し； $R^2$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-CH_2-B$ 〔 $B$ は置換されていてもよいフェニル基等を示す〕で表される基等を示し； $M$ は単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を示し； $A$ は式



〔式中、 $X^-$ はハロゲン化物イオンまたは有機スルホン酸イオンを示す〕で表される基を示す。〕

## 明細書

### 眼圧調整用の医薬組成物

#### 技術分野

本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物の用途に関し、詳しくは、前記医薬組成物の眼内圧調整のための用途に関する。

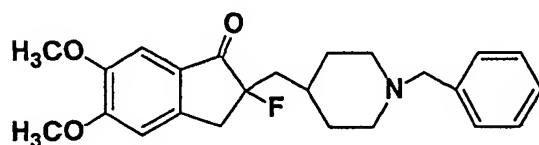
#### 従来技術

眼内圧（IOP：intraocular pressure）の上昇は、様々な視機能障害をもたらす。例えば緑内障は、眼圧調節機構の障害により、正常な眼機能（視野、視力等）に支障をきたす程に眼圧が上昇し、視機能に異常の起こる疾患で（原発性緑内障、続発性緑内障、先天性緑内障等）、特に、視野異常は重篤なことで知られている。また、眼内圧の上昇は、眼の血流障害を起こしたり神経組織を圧迫して、緑内障性視神経萎縮を起こす。さらに、眼内圧上昇により瞳孔括約筋の麻痺や瞳孔散大筋の痙攣が起きると、瞳孔の散大（散瞳）が起きたり、急性緑内障発作の際には、眼圧上昇のために循環障害が起き、瞳孔括約筋に麻痺が生じて、緑内障性散瞳が起こることもある。緑内障や散瞳の治療にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が有用であることが知られており、これまでもいくつかの報告がなされている。例えば、米国特許第4112082号には、緑内障の治療に有用なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としてのジオキサフォスホリナン 2 オキサイドに関する報告がある。WO 95/34302号公報には、カルシウム・キレート活性を有効成分としてなる医薬組成物に関する報告がある。また、代表的な薬剤であるデメカリウム（Demecarium）、エコチオフェート（Echthiophate）をはじめ、いくつかのコリンエステラーゼ阻害剤が既に臨床で使用されている。しかしながら、一般に、コリンエステラーゼ阻害剤の服用においては網膜剥離、縮瞳、白内障、近視等の副作用が問題となるため、このような副作用を生じない治療剤の提供が切望されている。

一方、前記副作用を生ずることなく眼疾患を治療する方法として、WO 98/56379号公報に「ドネペジルまたはその異性体を投与して緑内障または高眼圧に伴って上昇した眼内圧を低下・調節する方法」に関する報告がある。ドネペジルの塩酸塩である塩酸ドネペジル（1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩）は老人性痴呆症（例えばアルツハイマー型老年痴呆症、等）、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害等の治療において、現在唯一、薬理活性、副作用、投与回数、投与形態等の点で十分な有用性を示すアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。

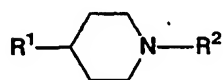
他方で、本発明者らは、塩酸ドネペジルよりもさらに強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物を探索した結果、

[1] 式

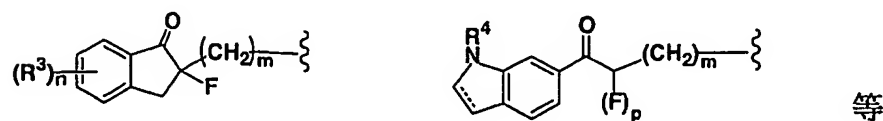


で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物（特開2000-319257号）、

[2] 式



〔式中、R<sup>1</sup>は下記置換基



〔式中、R<sup>3</sup>は同一または相異なって水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、等を示す；R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す；mは0または1ないし6の整数を示す；nは1ないし4の整数を示す；pは1または2の整数を示す。〕から選ばれたいずれかの基を示す；R<sup>2</sup>はC<sub>3-8</sub>シクロアルキルメチル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基、置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素

環を示す。)で表される4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物(特開2000-319258号)、等を見出すことにも成功した。しかしながら、これらの化合物等と眼疾患との関連については全く知られていない。

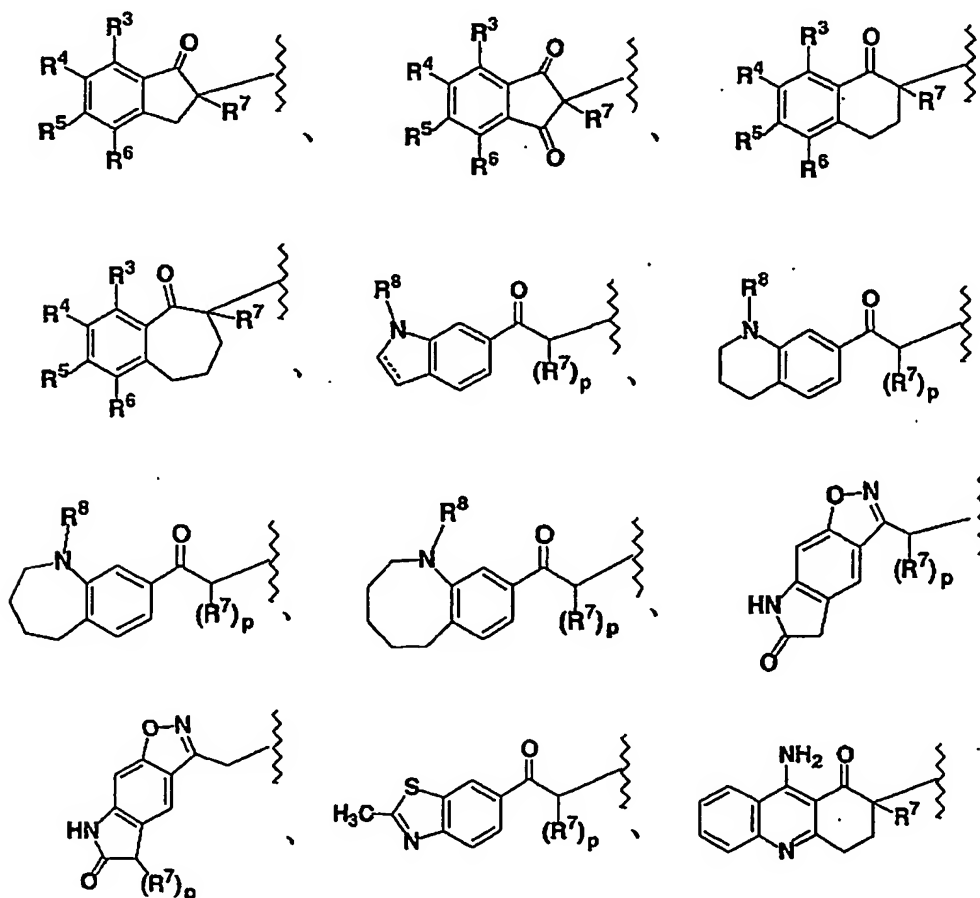
副作用(網膜剥離、縮瞳、白内障、近視、等)を生じさせることなく眼内圧を調整してその上昇を抑制し、緑内障、散瞳、等の眼疾患の治療剤として有用な医薬の提供が切望されている。

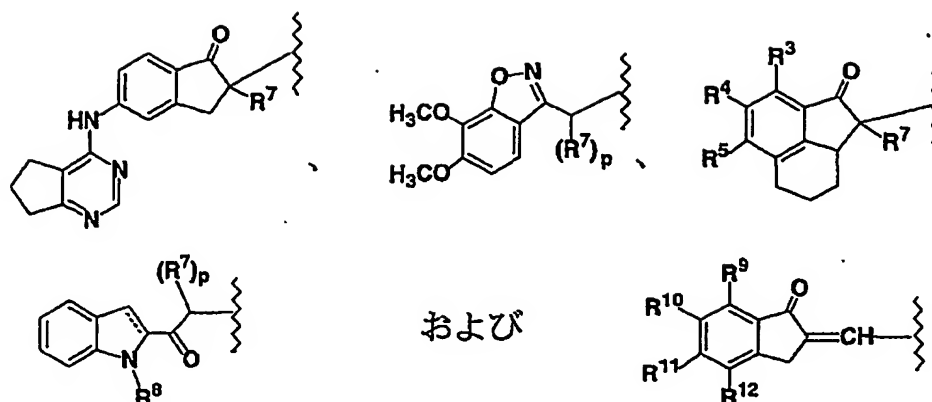
#### 発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、式



〔式中、 $R^1$ は式



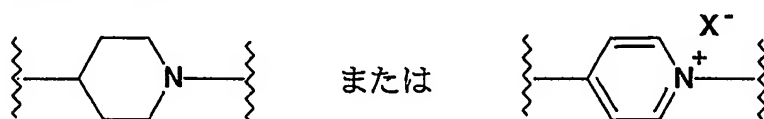


〔式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は同一または相異なって(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトリル基、(5)ニトロ基、(6) $C_{1-7}$ アシル基、(7) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、(8) $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基、(9)N、N-ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基、(10)メルカプト基、(11) $C_{1-6}$ チオアルコキシ基または(12)それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基もしくはアミド基を示し； $R^7$ はハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ基、 $C_{1-6}$ ハロゲン化アルキル基、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_{1-6}$ シアノアルキル基、 $C_{1-6}$ アミノアルキル基、ニトロ基、アジド基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、メルカプト基または $C_{1-6}$ チオアルコキシ基を示し； $R^8$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示し； $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、N- $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基またはN、N-ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基を示し；式

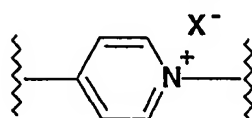
-----

で表される部分構造は単結合または二重結合を示し；pは1または2の整数を示す〕からなる群より選ばれるいずれかの1つの基を示し； $R^2$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキルメチ

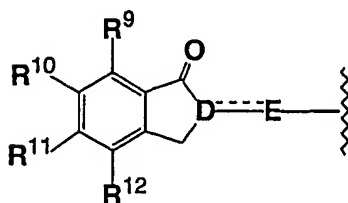
ル基、2, 2-アルキレンジオキシエチル基または式 $\text{—CH}_2\text{—B}$ 〔Bは下記置換基群 a から選ばれる 1 乃至 5 個の基でそれぞれ置換されていてよいフェニル基または 5 乃至 14 員複素環式基を示し、さらに、前記置換基は置換基どうし結合して一緒になり脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよく；置換基群 a とはハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシアルコキシ基、アリアルオキシ基およびアラルキルオキシ基からなる群を示す〕で表される基を示し；Mは単結合または $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基を示し；Aは式



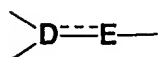
〔式中、 $\text{X}^-$ はハロゲン化物イオンまたは有機スルホン酸イオンを示す〕で表される基を示す；ただし、Aが



〔 $\text{X}^-$ は前記定義と同意義を示す〕のとき、 $\text{R}^1$ は式



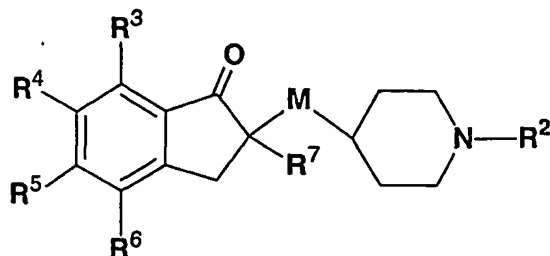
〔式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は前記定義と同意義を示し；部分構造



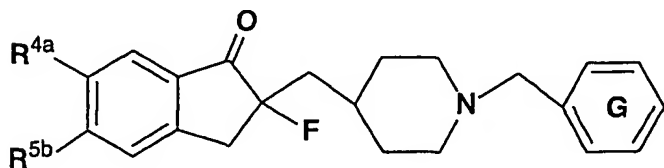
は $\text{>C}(\text{R}^{13})\text{—CH}_2\text{—}$ 〔 $\text{R}^{13}$ は水素原子またはハロゲン原子を示す〕または $\text{>C=CH—}$ を示す〕で表される基を示し、且つ、 $\text{R}^2$ はハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基および $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基からなる群より選ばれるいずれか 1 個の基で置換されていてよいベンジル基を示す〕で表される基を示す。〕  
で表されるアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物またはその塩が、

予想外にも優れた眼内圧の上昇を抑制し、緑内障、斜視、散瞳、等の各種眼疾患の治療剤または予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、(1) 前記式 (I) で表わされる化合物またはその塩を含有する眼内圧を調整するための医薬組成物であり、(2) 式

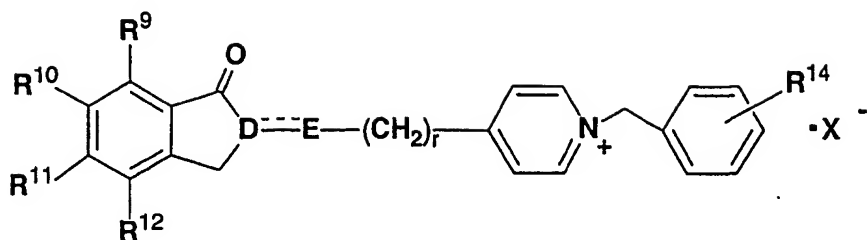


[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ およびMはそれぞれ前記定義と同意義を示す。] で表わされる化合物またはその塩を含有してなる前記 (1) 記載の組成物、(3) Mが $C_{1-6}$ アルキレン基である前記 (2) 記載の組成物、(4) Mが $CH_2$ である前記 (2) 記載の組成物、(5)  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ が同一または相異なって水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基である前記 (2) 記載の組成物、(6)  $R^3$ および $R^6$ が水素原子で、 $R^4$ および $R^5$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基である前記 (2) 記載の組成物、(7)  $R^7$ がハロゲン原子である前記 (2) 記載の組成物、(8)  $R^7$ がフッ素原子である前記 (2) 記載の組成物、(9)  $R^2$ が置換基を有していてもよいベンジル基である前記 (2) 記載の組成物、(10) 式

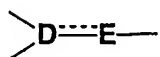


[式中、 $R^{4a}$ および $R^{5a}$ は同一または相異なって置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し；G環は前記請求項1記載の置換基群aから選ばれるいずれか1乃至5個の基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表わされる化合物またはその塩を含有してなる前記 (1) 記載の組成物、(11) 式





〔式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $X^-$ および部分構造



はそれぞれ前記定義と同意義を示し； $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基を示し； $r$ は0乃至5の整数を示す。〕で表される1-ベンジルピリジニウム塩を含有してなる前記（1）記載の組成物、（12）1-ベンジル-4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-〔（5，6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕ピペリジン、1-ベンジル-4-〔2-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕エチル〕ピペリジン、4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチル-1-（3-フルオロベンジル）ピペリジン・塩酸塩、4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチル-1-（3-メチルベンジル）ピペリジン・塩酸塩、1-シクロヘキシルメチル-4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩、4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチル-1-（1，3-ジオキサラン-2-イル）メチルピペリジン・塩酸塩、1-（4-ベンジルオキシベンジル）-4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチルピペリジン、1-（3-シアノベンジル）-4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩、4-〔（5，6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン）

-2-イル] メチル-1-(2-ピコリル) ピペリジン・2塩酸塩、4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチル-1-(3-ニトロベンジル) ピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[ (5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[ (2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[3-[ (5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] プロピル] ピペリジン・塩酸塩、4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチル-1-(4-ヒドロキシベンジル) ピペリジン・塩酸塩、4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチル-1-(2-ヒドロキシメチルベンジル) ピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[ [ [5, 6-ジ- (1-プロピルオキシ) ] -2-フルオロ-1-インダノン] -2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩、4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチル-1-(2-フルオロベンジル) ピペリジン・塩酸塩、4-[ (5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチル-1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1-メチルエチル)ピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-メチルプロピル)ピペリジン・塩酸塩、臭化1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピリジニウム、塩化1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[ (1-インダノン) -2-イル] メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[ (5-メトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[2-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] エチル] ピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[3-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] プロピル] ピリジニウム、臭化1-ベン

ジルー 4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン] メチルピリジニウム、臭化 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピリジニウム、臭化 1-(3-メチルベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピリジニウム、臭化 1-(4-ヒドロキシベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピリジニウム、臭化 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピリジニウムおよび臭化 1-(4-ヒドロキシベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピリジニウムからなる群より選ばれる 1 の化合物またはその塩を含有してなる前記 (1) 記載の組成物、(13) 眼内圧を低下させるための前記 (1) 記載の組成物、(14) 緑内障の治療または予防のための前記 (1) 記載の組成物、(15) 散瞳または斜視の治療または予防のための前記 (1) 記載の組成物、(16) 散瞳が急性緑内障性散瞳である前記 (15) 記載の組成物、(17) 点眼剤または眼軟膏剤である前記 (1) 記載の組成物、等に関する。

本発明は、式 (I) で表される化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、眼内圧の調整が治療・予防・改善に有効である疾患を治療・予防・改善する方法を提供する。

また、本発明は、式 (I) で表される化合物またはその塩を眼内圧の調整が治療・予防・改善に有効である疾患の治療・予防・改善剤の製造のために用いる用途を提供する。

本発明は、式 (I) で表される化合物またはその塩の薬理学上有効量と担体とを含む医薬組成物である。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明にかかる医薬組成物に有効成分として含まれる前記式 (I) で表わされる化合物には、構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、

回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されるものではない。また、該化合物の結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。さらに、本発明にかかる医薬組成物に有効成分として含まれる前記式（I）で表わされる化合物またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。それらが生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、前記式（I）で表わされる化合物またはその塩のプロドラッグを含有してなる医薬組成物も、本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書中における「眼内圧を調整する」とは、眼内圧を正常な値に調整することをいい、例えば眼内圧が上昇した状態（高眼圧）を抑制することを含む。本発明にかかる医薬組成物によって眼内圧を調整することにより治療または予防し得る疾患には、眼内圧の上昇（高眼圧）によって生ずる総ての疾患が包含され、例えば緑内障、緑内障に伴う斜視、散瞳、緑内障性散瞳、等があげられる。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子をいい、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチル

ブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、炭素数が2乃至6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 6-ヘキサンジインイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成された $C_{3-8}$ シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘ

キサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチ

ルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アシル基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアミド基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ チオアルコキシ基、等があげられ、好ましくはハロゲン原子、水酸基、ニトリル基である。

本願明細書において用いる「 $C_{1-7}$ アシル基」とは、炭素数1乃至7の脂肪酸のカルボキシル基からOH基を除いた原子団を示し、好適な基としては例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」における好ましい基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*i*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等があげられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基等があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよいアミノ基」における当該「置換基」の例としては、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

$C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基、等から選ばれる1または2個の基があげられ、該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基および $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基の「置換基」における好適な例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、等があげられる。前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における特に好適な例を具体的にあげると、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*so-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*so-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*i*so-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-メチルプロピルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、2-エチルプロピルアミノ基、1-メチル-2-エチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ(*n*-プロピル)アミノ基、N, N-ジ(*i*-プロピル)アミノ基、N, N-ジ(*n*-ブチル)アミノ基、N, N-ジ(*i*-ブチル)アミノ基、N, N-ジ(*tert*-ブチル)アミノ基、N, N-ジ(*n*-ペンチル)アミノ基、N, N-ジ(*i*-ペンチル)アミノ基、N, N-ジ(ネオペンチル)アミノ基、N, N-ジ(*n*-ヘキシル)アミノ基、N, N-ジ(1-メチルプロピル)アミノ基、N, N-ジ(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-(*n*-プロピル)アミノ基、N-メチル-N-(*i*-プロピル)アミノ基、ビニルアミノ基、アリルアミノ基、(1-プロペニル)アミノ基、イソプロペニルアミノ基、(1-ブテン-1-イル)



アミノ基、(1-ブテン-2-イル)アミノ基、(1-ブテン-3-イル)アミノ基、(2-ブテン-1-イル)アミノ基、(2-ブテン-2-イル)アミノ基、N,N-ジビニルアミノ基、N,N-ジアリルアミノ基、N,N-ジ(1-プロペニル)アミノ基、N,N-イソプロペニルアミノ基、N-ビニル-N-アリルアミノ基、エチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、N,N-ジエチニルアミノ基、N,N-(1-プロピニル)アミノ基、N,N-(2-プロピニル)アミノ基、N,N-ジブチニルアミノ基、N,N-ジペンチニルアミノ基、N,N-ジヘキシニルアミノ基、ヒドロキシメチルアミノ基、1-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシ-n-プロピル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、i s o-プロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、t e r t-ブチルスルホニルアミノ基、ビニルスルホニルアミノ基、アリルスルホニルアミノ基、i s o-プロペニルスルホニルアミノ基、i s o-ペンテニルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、n-プロピルカルボニルアミノ基、i s o-プロピルカルボニルアミノ基、n-ブチルカルボニルアミノ基、t e r t-ブチルカルボニルアミノ基、ビニルカルボニルアミノ基、アリルカルボニルアミノ基、i s o-プロペニルカルボニルアミノ基、i s o-ペンテニルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、等があげられる。更に、当該「置換基を有していてもよいアミノ基」には環状のアミノ基も包含される。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよいアミド基」とは、窒素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基等の基で置換されていてもよいアミド基を意味し、また、当該アミド基には環状アミンのアミド基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミド基」としては、例えばアミド基、N-メチルアミド基、N,N-ジメチルアミド基、N-エチルアミド基、N,N-ジエチルアミド基、N-メチル-N-エチルアミド基、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ チオアルコキシ基」における好適な基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、 $n$ -プロピルチオ基、 $i$ -プロピルチオ基、 $n$ -ブチルチオ基、 $i$ -ブチルチオ基、 $tert$ -ブチルチオ基、 $n$ -ペンチルチオ基、 $i$ -ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、 $n$ -ヘキシルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基」における好適な基をあげると、例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、等があげられ、本願明細書において用いる「ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基」における好適な基としては、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、等があげられ、本願明細書において用いる「シアノ $C_{1-6}$ アルキル基」における好適な基としては、例えばシアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基」または「ジ( $C_{1-6}$ アルキル)-アミノカルボニルオキシ基」における好ましい基としては、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、 $n$ -プロピルアミノカルボニルオキシ基、 $i$ -プロピルアミノカルボニルオキシ基、 $n$ -ブチルアミノカルボニルオキシ基、 $i$ -ブチルアミノカルボニルオキシ基、 $tert$ -ブチルアミノカルボニルオキシ基、 $n$ -ペンチルアミノカルボニルオキシ基、 $i$ -ペンチルアミノカルボニルオキシ基、ネオペンチルアミノカルボニルオキシ基、ヘキシルアミノカルボニルオキシ基、1-メチルプロピルアミノカルボニルオキシ基、1-メチルブチルアミノカルボニルオキシ基、2-メチルブチルアミノカルボニルオキシ基、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基、ジ- ( $n$ -プロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ- ( $i$ -プロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ- ( $n$ -ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ- ( $i$ -ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ- ( $tert$ -ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ- ( $n$ -ペンチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ- ( $i$ -ペンチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ- (ネオペンチル)-アミノ

カルボニルオキシ基、ジ- (n-ヘキシル) -アミノカルボニルオキシ基、ジ- (1-メチルプロピル) -アミノカルボニルオキシ基、ジ- (1-メチルブチル) -アミノカルボニルオキシ基、ジ- (2-メチルブチル) -アミノカルボニルオキシ基等があげられる。

前記式 (I) において、mにおける好ましい数としては、0または1ないし5の整数であり、より好ましくは0または1ないし3の整数であり、さらに好ましくは0または1ないし2の整数であり、もっとも好ましくは0または1である。nにおける好ましい数としては、0、2または4であり、より好ましくは0または2である。pにおける好ましい数としては、1である。

本願明細書において用いる「C<sub>3-8</sub>シクロアルキルメチル基」における好ましい基としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等があげられる。

本願明細書において用いる「2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基」とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基（アセタール基）を意味し、好ましい基としては、2,2-(エチレンジオキシ)エチル基 [別名：(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル基]、2,2-(プロピレンジオキシ)エチル基 [別名：(1,3-ジオキサン-2-イル)メチル基]、2,2-(ブチレンジオキシ)エチル基 [別名：(1,3-ジオキセパン-2-イル)メチル基] 等があげられ、より好ましくは2,2-(エチレンジオキシ)エチル基である。

本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルコキシアルコキシ基」とは、前記定義におけるC<sub>1-6</sub>アルコキシ基に同意義の基にさらに「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」が結合した基を意味し、例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基等があげられる。

本願明細書において用いる「アリールオキシ基」における「アリール基」とは、6乃至14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。当該基における具体的な例を

あげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられ、当該「アリールオキシ基」における好ましい基としては、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等があげられる。また、「アラルキルオキシ基」とは、前記アリール基に同意義の基がC<sub>1-6</sub>アルキル基と結合し、当該アリールアルキル基がさらに酸素原子と結合した基を意味し、好ましくはベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等である。

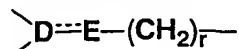
本願明細書において用いる「脂肪環」における好ましい例としては、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられ、「芳香環」における好ましい例としては、ベンゼン環等があげられ、また、「ヘテロ環」における好ましい例としては、フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサソラン環、ジオキサソラン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等があげられ、さらに、「アルキレンジオキシ環」における好ましい例としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等があげられる。

本願明細書においてBで示される「5乃至14員複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子等のヘテロ原子から選ばれる1個以上の原子を含んでなる環式基を意味し、「5ないし14員芳香族複素環」および「5ないし10員非芳香族複素環」が含まれる。当該「複素環」における好ましい環としては、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニ

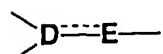
ル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、ピリドン-イル基、フタルイミドイル基、スクシンイミドイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「ハロゲン化物イオン」としては、例えばフッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等があげられ、好ましくは塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオンであり、より好ましくは塩化物イオン、臭化物イオンであり、もっとも好ましくは塩化物イオンである。また、本願明細書において用いる「有機スルホン酸イオン」における好ましいイオンとしては、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロメタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、トルエンスルホン酸イオン、カンファースルホン酸イオン等があげられる。

本願明細書において用いる式

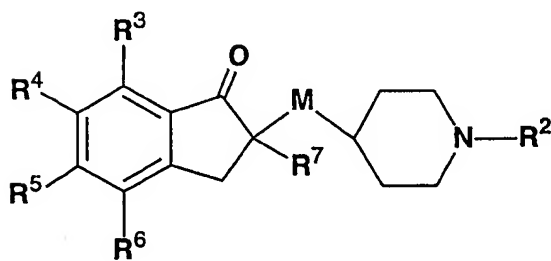


で表わされる部分構造における

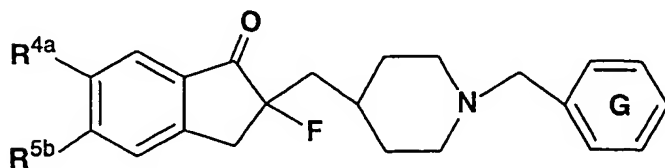


は、式  $>C(R^{14})-CH_2-$  (式中、 $R^{14}$ は前記定義に同意義を示す。) または  $>C=CH-$  で表される基を示し、より好ましくは式  $>C(R^{14})-CH_2-$  で表される基である。さらに、当該部分構造におけるさらに好ましい構造としては、式  $>CH-CH_2-$ 、 $>C(F)-CH_2-$ 、 $>C(Cl)-CH_2-$  または  $>C(Br)-CH_2-$  で表わされる基あり、最も好ましくは式  $>CH-CH_2-$  または  $>C(F)-CH_2-$  で表わされる基である。また、 $r$ としては、好ましくは0、2または4であり、より好ましくは0または2である。

本発明にかかる眼内圧を調整するための医薬組成物は、前記式 (I) で表わされる化合物またはその塩を含有する組成物であり、その好適な態様は特に限定されないが、その中でもより好適な態様をあげると、式



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ およびMはそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物であり、さらに好適な態様をあげると、式



〔式中、 $R^{4a}$ および $R^{5a}$ は同一または相異なって置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し；G環は前記請求項1記載の置換基群aから選ばれるいずれか1乃至5個の基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物である。

更に、本発明にかかる医薬組成物に含有される化合物またはその塩における最も好適な例をあげると、1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-

[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピ  
 ペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-  
 1-インダノン) - 2-イル] ピペリジン、1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-  
 ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] エチル] ピペリジン、  
 4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチ  
 ル-1-(3-フルオロベンジル) ピペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメト  
 キシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチル-1-(3-メチルベ  
 ンジル) ピペリジン・塩酸塩、1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジメ  
 トキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩、  
 4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチ  
 ル-1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メチルピペリジン・塩酸塩、1-(4-  
 -ベンジルオキシベンジル) - 4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-  
 インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン、1-(3-シアノベンジル) - 4-  
 [(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピ  
 ペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)  
 - 2-イル] メチル-1-(2-ピコリル) ピペリジン・2塩酸塩、4-[(5,  
 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチル-1-(3-  
 ニトロベンジル) ピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-  
 2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベ  
 ンジル-4-[(2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン・  
 塩酸塩、1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-  
 インダノン) - 2-イル] プロピル] ピペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメ  
 トキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチル-1-(4-ヒドロ  
 キシベンジル) ピペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ  
 -1-インダノン) - 2-イル] メチル-1-(2-ヒドロキシメチルベンジル)  
 ピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[[[5, 6-ジ(1-プロピルオキシ  
 )] - 2-フルオロ-1-インダノン] - 2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩、  
 4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) - 2-イル] メチ

ル-1-(2-フルオロベンジル) ピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1-メチルエチル)ピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-メチルプロピル)ピペリジン・塩酸塩、臭化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、塩化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピリジニウム、臭化1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-(3-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-(4-ヒドロキシベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウムおよび臭化1-(4-ヒドロキシベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウムからなる群より選ばれる化合物またはその塩があげられる。

本願明細書中における「塩」とは、前記式(I)で表わされる化合物と薬理的に許容される塩を形成するものであれば特に限定されないが、好適な塩としては、ハロゲン化水素酸塩(例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素



酸塩等) ; 無機酸塩 (例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等) ; 有機カルボン酸塩 (例えば酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等) ; 有機スルホン酸塩 (例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等) ; アミノ酸塩 (例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等) ; 四級アミン塩 ; アルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩、カリウム塩等) ; アルカリ土類金属塩 (マグネシウム塩、カルシウム塩等) 等があげられ、該「塩」として、より好適な例をあげると塩酸塩、シュウ酸塩である。

本発明にかかる眼内圧を調整するための医薬組成物に有効成分として含有される前記式 (I) で表わされる化合物またはその塩は、公知の製造法またはこれに準じた製造法に基づいて製造することができる。前記公知の方法としては、例えば特願 2000-41005 号、特願 2000-57016 号、特願平 11-24711 5 号、特願 2000-186085 号、特願 2000-112627 号に記載された製造方法に従って容易に製造することができる。また、その他の公知の方法、例えば特開昭 64-79151 号公報 (EP-296560-A1 号公報)、特開平 5-140149 号公報 (EP-487071-A1 号公報)、特表平 6-500794 号公報、特表平 6-510788 号公報、特表平 6-508904 号公報、特開平 5-279355 号公報、特開平 5-320160 号公報、特開平 6-116237 号公報、特開平 6-41070 号公報、特開平 11-263774 号または特開平 8-225527 号公報等に記載された方法に従って製造することもできる。なお、前記製造方法は、化合物 (I) またはその塩の製造法における代表例であり、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩

法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。光学活性体が必要な場合には、例えばエノン体を不斉還元する方法、ラセミ体を光学分割する方法や、光学活性な試薬（例えばフッ素化剤等）を用いる方法等により得ることができる。

本発明にかかる眼内圧を調整するための医薬組成物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては点眼剤があげられる。その他、本発明にかかる医薬組成物を眼に挿入することが可能な固形製剤や点眼剤以外の液剤にすることも可能であり、例えば眼軟膏剤、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられるが、より好ましい剤形としては、点眼剤、眼軟膏剤等である。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)

精製水などがあげられる。(i)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；(ii)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；(iii)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；(iv)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；(v)着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；(vi)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；(vii)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

例えば、(1)点眼剤は、保存剤、粘度増強剤、吸収促進剤、pH調整剤、塩化ナトリウム、滅菌水等の成分を配合して製造することができる。点眼液のpHは適切な緩衝液、酸または塩基で適切なpHに調整すればよく、点眼液の調整に使用される通常の緩衝液、酸または塩基であれば特に限定されないが、好ましくは塩酸、水酸化ナトリウム等である。調整するpHは、通常の点眼剤で用いられるpHであれば特に限定されないが、好ましくはpH4乃至8で、より好ましくはpH6乃至7である。化合物の濃度は点眼剤として適切な濃度であれば特に限定されないが、好ましくは0.00001乃至5wt.%であり、より好ましくは0.001乃至3wt.%、更に好ましくは0.05乃至1wt.%、最も好ましくは0.1乃至0.5wt.%である。(2)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。(3)錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差

支えない。(4)シロップ剤、注射用製剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、(5)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる眼内圧を調整するための医薬組成物をヒトに投与する場合、その形態は全身に送達する投与方法でも局所的投与方法でもよく特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。また、それらの投与タイミングや投与間隔も、特に限定されず、症状の程度等により異なる。更に、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、例えば点眼剤の場合、成人ならば、1回の点眼につき1または2滴が好ましく、1日あたり1ないし5回、好ましくは1日あたり3ないし5回点眼する。

本発明により、眼内圧の調整において有用な新規医薬組成物を提供することができた。本発明にかかる医薬組成物は、活性、副作用、投与回数、投与形態等の点で優れ、また、薬物動態上の観点から、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に比較して末梢系疾患である眼疾患に対する有用性が高い。本発明にかかる医薬組成物は、眼内圧が上昇した状態（高眼圧）または眼内圧の上昇によって生ずる疾患の治療・予防・改善に有用で、特に、緑内障、緑内障に伴う斜視、散瞳、緑内障性散瞳等に優れた効果を示す。

### 実施例

以下に示す参考例、実施例、製剤例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれる。

#### 参考例 1

4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチルピペリジン

4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

1.00g (3.46mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 10ml に溶解し、トリエチルアミン 0.96ml (6.92mmol) と2-ブロモメチル-1, 3-ジオキソラン 0.43ml (4.13mmol) を加えた。60℃にて一晩攪拌した後室温まで放冷し、水50mlを加え、酢酸エチル50mlにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液50ml×2にて洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル; n-ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、さらに酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、白色結晶の標題化合物 0.48gを得た。(収率; 37%)

融点; 125-126℃.

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.27-1.56 (4H, m), 1.64-1.78 (2H, m),

1.91 (1H, ddd, J=4Hz, J=8Hz, J=13.6Hz), 2.09 (1H, ddt, J=2.8Hz, J=5.6Hz, J=11.6Hz),

2. 58 (2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ )、2. 67-2. 75 (2H, m)、3. 02 (1H, bdt,  $J=3.2\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ )、  
 3. 24 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=17.6\text{Hz}$ )、3. 84-4. 00 (4H, m)、3. 91 (3H, s)、3. 97 (3H, s)、  
 5. 02 (1H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ )、6. 86 (1H, s)、7. 17 (1H, s)。

ESI-MS :  $m/z = 376 (M+H^+)$ 。

#### 参考例 2

1 - (3-シアノベンジル) - 4 - [(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチルピペリジン

4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン

0. 60g (2. 07mmol) を 1, 2-ジクロロエタン 10ml に溶解し、3-シアノベンズアルデヒド 0. 30ml (2. 29mmol) を加えた。さらに酢酸 0. 18ml (3. 16mmol) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0. 66g (3. 11mmol) を加え室温にて 3 時間攪拌した。酢酸エチル 60ml を加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液 60ml と飽和塩化ナトリウム水溶液 60ml にて洗浄した。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル ; n-ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄オイルの標題化合物 0. 84g を得た (収率 ; 定量的) 。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 29-1. 41 (2H, m), 1. 47-1. 58 (1H, m), 1. 60-1. 78 (3H, m), 1. 88-2. 05 (3H, m), 2. 67-2. 74 (2H, m), 2. 80-2. 89 (2H, m), 3. 25 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 3. 51 (2H, s), 3. 91 (3H, s), 3. 96 (3H, s), 6. 86 (1H, s), 7. 17 (1H, s), 7. 39-7. 50 (1H, m), 7. 52-7. 70 (3H, m)。

ESI-MS :  $m/z = 405 (M+H^+)$ 。

#### 参考例 3

4 - [(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) - 2-イル] メチル-1-(2-ピコリル) ピペリジン

参考例 2 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物 (遊離体) を得た。(収率 ; 62%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 29-1. 58 (3H, m), 1. 64-1. 70 (1H, m), 1. 72-1. 79 (1H, m), 1. 80-1. 96 (2H, m), 2. 04-2. 13 (2H, m), 2. 67-2. 75 (2H, m), 2. 88-2. 96 (2H, m), 3. 24 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 3. 65 (2H, s), 3. 91 (3H, s), 3. 96 (3H, s),

6.86 (1H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.54-8.58 (1H, m).

ESI-MS :  $m/z = 381$  ( $M+H^+$ ).

#### 参考例 4

1- [2- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチルベンジル] -4- [(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン

参考例 2 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率 ; 94%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00-1.10 (1H, m), 1.11 (9H, s), 1.20-1.28 (1H, m), 1.32-1.46 (1H, m), 1.48-1.55 (1H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 1.79-1.88 (3H, m), 2.62-2.71 (4H, m), 3.20 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 3.32 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.18-7.46 (9H, m), 7.65-7.73 (5H, m).

#### 参考例 5

4- [(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン) -2-イル] メチルー1- (2-ヒドロキシメチルベンジル) ピペリジン

参考例 4 で得られた 1-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチルベンジル]-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン 0.10g (0.15mmol) を THF 5ml に溶解し、テトラ-n-ブチルアンモニウムフロライド 0.23ml (0.23mmol) を加えた。室温にて 45 分間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン・メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物 22mg を得た。(収率 ; 35%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20-1.35 (4H, m), 1.55-1.68 (1H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.23 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 3.59 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.19-7.37 (4H, m).

ESI-MS :  $m/z = 410$  ( $M+H^+$ ).

#### 参考例 6

1- [2- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチルベンジル] -4- [(5,

6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン

参考例5で得られた4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチル-1-(2-ヒドロキシメチルベンジル) ピペリジンから、参考例2と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率; 58%)

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz:CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95-1.20 (2H, m), 1.47-1.65 (4H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.19-3.34 (1H, m), 3.24 (1H, d, J=4.8Hz), 3.29 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.13-7.47 (9H, m), 7.20 (1H, s), 7.63-7.72 (5H, m).

#### 参考例7

1-ベンジル-4-[[[5,6-ジ(1-プロピルオキシ)]-1-インダノン]-2-イル] メチルピペリジン

メチル 3-(3,4-ジヒドロキシフェニル) プロピオネート19.8g (0.10mol) をDMF 200mlに溶解し、炭酸カリウム33.4g (0.24mol) と1-プロピルヨード 23.6ml (0.24mol) を加えた。150℃にて5時間攪拌した後、室温まで放冷し、酢酸エチル800mlを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液800ml×3にて洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄オイルの標題化合物15.6gを得た。(収率; 58%)

上記オイル15.6g (58.1mol) をTHF 100mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 70mlを加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷した後減圧濃縮し、水500mlを加え、ジエチルエーテル400mlにて洗浄した。水層を1N塩酸を用いて酸性に調製した後、酢酸エチル500mlにて抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液500mlにて洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、白色結晶13.2gを得た。(収率; 89%)

上記結晶13.2g (51.9mol) をベンゼン200mlに溶解し、塩化チオニル 15.1ml (0.207mol) を加え、3時間加熱還流した。室温まで放冷した後減圧濃縮し得られた残渣を1,2-ジクロロエタン500mlに溶解し、塩化アルミニウム 8.30g (62.2mmol) を加えた。0℃にて1時間攪拌した後、氷水500mlを加え、セライト



を用いて不溶物を濾別した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液500mlと飽和塩化ナトリウム水溶液500mlにて洗浄した。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧濃縮して得られた残渣をメタノールから再結晶して、白色結晶5.70gを得た。(収率; 44%)

上記結晶5.00g (20.1mmol) をTHF 50mlに溶解し、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン5.73g (28.2mmol) のTHF 20ml溶液と28%ナトリウムメトキシド4.27g (22.2mmol) のTHF 10ml溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチル300mlを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液300ml×2にて洗浄した。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサンから再結晶して、淡黄白色結晶5.53gを得た。(収率; 63%)

FAB-MS :  $m/z$  = 434 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

上記結晶3.00g (6.92mmol) をTHF 70mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.3gを加え、1.5時間室温常圧にて水素添加を行った。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン / メタノール系) にて精製し、淡黄オイルの標題化合物2.20gを得た。(収率; 73 %)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.07 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.24-1.45 (3H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.64-1.77 (2H, m), 1.80-1.95 (5H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.20 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.97 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.15-7.38 (5H, m).

FAB-MS :  $m/z$  = 436 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 実施例 1

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

以下の反応は窒素雰囲気で行った。1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン0.20g (0.53mmol) をテトラヒドロフラン (THF) 10mlに溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液0.63ml (0.63mmol) を注入した。45分間かけて $-78^\circ\text{C}$ から $-20^\circ\text{C}$ まで昇温した後、

再び $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド  $0.25\text{ g}$  ( $0.79\text{ mmol}$ ) の THF  $2\text{ ml}$  溶液を注入した。 $-78^{\circ}\text{C}$  から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液  $30\text{ ml}$  を加え、酢酸エチル  $30\text{ ml}$  にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液  $30\text{ ml}$  にて洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル; 塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色油状の標題化合物の遊離体  $0.16\text{ g}$  を得た (収率;  $76\%$ )。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点;  $170\text{--}172^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)  $1.73\text{--}2.24$  (7H, m),  $2.60\text{--}2.77$  (2H, m),  $3.15\text{--}3.37$  (2H, m),  $3.39\text{--}3.52$  (2H, m),  $3.90$  (3H, s),  $3.98$  (3H, s),  $4.16$  (2H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ),  $6.82$  (1H, s),  $7.14$  (1H, s),  $7.40\text{--}7.50$  (3H, m),  $7.58\text{--}7.65$  (2H, m),  $12.10$  (1H, bs)

ESI-MS:  $m/z = 398$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 実施例 2

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

以下の反応は窒素雰囲気で行った。

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

$0.20\text{ g}$  ( $0.49\text{ mmol}$ ) をテトラヒドロフラン (THF)  $10\text{ ml}$  に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、 $1.0\text{ M}$ -リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液  $0.59\text{ ml}$  ( $0.59\text{ mmol}$ ) を注入した。45分間かけて $-78^{\circ}\text{C}$  から $-20^{\circ}\text{C}$  まで昇温した後、再び $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド  $0.23\text{ g}$  ( $0.73\text{ mmol}$ ) の THF  $2\text{ ml}$  溶液を注入した。 $-78^{\circ}\text{C}$  から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液  $30\text{ ml}$  を加え、酢酸エチル  $30\text{ ml}$  にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液  $30\text{ ml}$  にて洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル; 塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化

化合物の遊離体 0.12gを得た。(収率 ; 57%)

これを常法により塩酸塩にし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 195-198°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.47 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )、1.52 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )、1.70-1.78 (1H, m)、1.86-1.96 (2H, m)、2.00-2.23 (4H, m)、2.56-2.74 (2H, m)、3.16 (1H, dd,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=17.2\text{Hz}$ )、3.28 (1H, dd,  $J=17.2\text{Hz}$ ,  $J=21.6\text{Hz}$ )、3.43 (2H, dd,  $J=12\text{Hz}$ ,  $J=20\text{Hz}$ )、4.10 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ )、4.12 (2H, s)、4.18 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ )、6.77 (1H, s)、7.12 (1H, s)、7.40-7.50 (3H, m)、7.55-7.65 (2H, m)、12.32 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z = 426 (\text{M}+\text{H}^+)$ .

### 実施例 3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]ピペリジン

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率 ; 84%)

$^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.14-1.30 (2H, m)、1.50-1.63 (1H, m)、1.89-2.07 (3H, m)、2.10-2.20 (1H, m)、2.83 (1H, bd,  $J=11\text{Hz}$ )、3.00 (1H, bd,  $J=11\text{Hz}$ )、3.10 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}$ ,  $J=23.5\text{Hz}$ )、3.40 (1H, dd,  $J=11\text{Hz}$ ,  $J=17.5\text{Hz}$ )、3.49 (2H, s)、3.90 (3H, s)、3.98 (3H, s)、6.83 (1H, s)、7.17 (1H, s)、7.20-7.32 (5H, m).

ESI-MS :  $m/z = 384 (\text{M}+\text{H}^+)$ .

### 実施例 4

1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率 ; 61%)

$^1\text{H-NMR}$  (270Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.14-1.48 (5H, m)、1.55-2.12 (6H, m)、2.82-2.94 (2H, m)、3.21 (2H, bs)、3.49 (2H, s)、3.91 (3H, s)、3.98 (3H, s)、6.84 (1H, s)、7.20 (1H, s)、7.22-7.34 (5H, m).

ESI-MS :  $m/z = 412 (M+H^+)$ .

#### 実施例 5

4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た(収率; 62%)。これを常法により塩酸塩にし、エタノールから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点; 213-215°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.76-1.82 (1H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.06-2.24 (4H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 3.19 (1H, dd,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 3.31 (1H, dd,  $J=17.2\text{Hz}$ ,  $J=21.6\text{Hz}$ ), 3.45 (2H, dd,  $J=12.8\text{Hz}$ ,  $J=18.8\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.14 (2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 7.12-7.20 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.36-7.54 (3H, m), 12.43 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z = 416 (M+H^+)$ .

#### 実施例 6

4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン・塩酸塩

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た(収率; 67%)。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点; 219-221°C (分解).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.72-1.80 (1H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.00-2.24 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.54-2.74 (2H, m), 3.14-3.50 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.09 (2H, bs), 6.81 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.23-7.40 (4H, m), 12.28 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z = 412 (M+H^+)$ .

#### 実施例 7

1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-イ

ンダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン・塩酸塩

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物 (遊離体) を得た (収率 ; 57%) 。これを常法により塩酸塩にし、エタノールから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点 ; 215-225°C (分解) .

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz, CD<sub>3</sub>OD) ;  $\delta$  (ppm) 0.99-1.10 (2H, m) , 1.20-1.28 (1H, m) , 1.28-1.42 (2H, m) , 1.60-1.90 (9H, m) , 1.92-2.22 (4H, m) , 2.90-3.00 (4H, m) , 3.28 (1H, dd, J=17.2Hz, J=22.4Hz) , 3.41 (1H, dd, J=11.6Hz, J=17.2Hz) , 3.54 (2H, bd, J=12Hz) , 3.86 (3H, s) , 3.95 (3H, s) , 7.07 (1H, s) , 7.18 (1H, s) .

ESI-MS : m/z = 404 (M+H<sup>+</sup>) .

#### 実施例 8

4 - [ (5, 6 - ジメトキシ - 2 - フルオロ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチル - 1 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチルピペリジン・塩酸塩

参考例 1 で得られた 4 - [ (5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチル - 1 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチルピペリジンから、実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物 (遊離体) を得た (収率 ; 65%) 。これを常法により塩酸塩にし、エタノール / イソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点 ; 143-145°C .

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.75-2.25 (7H, m) , 2.76-2.92 (2H, m) , 3.11 (2H, bs) , 3.18-3.40 (2H, m) , 3.68 (2H, t, J=12Hz) , 3.58-4.05 (4H, m) , 3.92 (3H, s) , 3.99 (3H, s) , 5.59 (1H, t, J=4Hz) , 6.83 (1H, s) , 7.17 (1H, s) , 12.54 (1H, bs) .

ESI-MS : m/z = 394 (M+H<sup>+</sup>) .

#### 実施例 9

1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - [ (5, 6 - ジメトキシ - 2 - フルオロ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。 (収率 ; 58%)

<sup>1</sup>H-NMR (270Mz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.32-1.52 (2H, m) , 1.56-1.80 (4H, m) , 1.90-

2. 10 (3H, m), 2. 86 (2H, bd,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 3. 25 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 3. 31 (1H, s), 3. 45 (2H, s), 3. 91 (3H, s), 3. 98 (3H, s), 5. 05 (2H, s), 6. 83 (1H, s), 6. 91 (1H, s), 6. 94 (1H, s), 7. 18-7. 46 (8H, m).

ESI-MS :  $m/z = 504 (M+H^+)$ .

#### 実施例 10

1- (3-シアノベンジル) -4- [ (5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩

参考例 2 で得られた 1-(3-シアノベンジル)-4-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジンから、実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物 (遊離体) を得た (収率 ; 16%) 。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/トブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点 : 139-141°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 60-2. 28 (7H, m), 2. 65-2. 83 (2H, m), 3. 14-3. 52 (4H, m), 3. 91 (3H, s), 3. 98 (3H, s), 4. 19 (2H, bs), 6. 82 (1H, s), 7. 15 (1H, s), 7. 62 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 75 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 85 (1H, s), 8. 28 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12. 62 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z = 423 (M+H^+)$ .

#### 実施例 11

4- [ (5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン) -2-イル] メチル-1- (2-ピコリル) ピペリジン・2 塩酸塩

参考例 3 で得られた 4-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチル-1-(2-ピコリル) ピペリジンから、実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物 (遊離体) を得た (収率 ; 34%) 。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/トブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点 : 177-180°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 75-2. 20 (6H, m), 3. 17-3. 42 (7H, m), 3. 92 (3H, s), 3. 99 (3H, s), 4. 90 (2H, bs), 6. 83 (1H, s), 7. 18 (1H, s), 7. 91 (1H, bs), 8. 45 (1H, bs),

8.70-8.78 (1H, m), 9.12 (1H, bs). (塩酸のプロトンは観察されず)

ESI-MS :  $m/z = 399$  ( $M+H^+$ ).

#### 実施例 1 2

4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-ニトロベンジル)ピペリジン・塩酸塩

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；80%）。これを常法により塩酸塩にし、エタノールから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：161-162℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.74-2.02 (4H, m), 2.05-2.26 (3H, m), 2.76-2.94 (2H, m), 3.16-3.38 (2H, m), 3.43-3.56 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.33 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.70 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.40-8.53 (2H, m), 12.61 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z = 443$  ( $M+H^+$ ).

#### 実施例 1 3

1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；33%）。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：194-195℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz:CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.63-2.23 (7H, m), 2.56-2.74 (2H, m), 3.21 (1H, dd,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, dd,  $J=17.2\text{Hz}$ ,  $J=21.6\text{Hz}$ ), 3.37-3.48 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.12 (2H, bs), 6.83 (1H, s), 6.94 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.42-7.47 (3H, m), 7.57-7.64 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 12.34 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z = 368$  ( $M+H^+$ ).

#### 実施例 1 4

1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペ

## リジン・塩酸塩

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；57%）。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：187-189℃.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz:CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.72-2.23 (7H, m), 2.57-2.74 (2H, m), 3.27 (1H, dd, J=9.2Hz, J=17.2Hz), 3.40 (1H, dd, J=17.2Hz, J=21.6Hz), 3.37-3.49 (2H, m), 4.13 (2H, d, J=4.4Hz), 7.38-7.50 (5H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.67 (1H, t, J=7.6Hz), 7.76 (1H, d, J=7.2Hz), 12.37 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 338 (M+H<sup>+</sup>).

## 実施例 15

1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン・塩酸塩

実施例 2 の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；18%）。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：194-195℃.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz:CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30-1.53 (5H, m), 1.66-1.88 (3H, m), 1.89-2.05 (3H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 3.24 (2H, d, J=15.6Hz), 3.40-3.52 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.17 (2H, bs), 6.86 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.44 (3H, bs), 7.61 (2H, bs), 11.90 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 426 (M+H<sup>+</sup>).

## 実施例 16

4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルー1-(4-ヒドロキシベンジル)ピペリジン・塩酸塩

1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン（実施例 8） 41mg (0.081mmol) を THF 4ml に溶解し、10%パラジウム炭素 10mg を加え、室温常圧にて 4 時間水素添加を行った。触媒を濾別



後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール）にて精製し、淡黄オイルの標題化合物（遊離体）13mgを得た（収率；39%）。これを常法により塩酸塩に変換し、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルを用いて固化し、淡黄白色アモルファスの目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400Mz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-2.25 (8H, m), 2.65-2.88 (2H, m), 3.18-3.48 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.05 (2H, bs), 6.85 (1H, bs), 6.94 (2H, bs), 7.13 (1H, s), 7.35 (2H, bs), 10.66 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z$  = 414 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 実施例 17

4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-ヒドロキシメチルベンジル)ピペリジン・塩酸塩

参考例6で得られた1-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルベンジル]-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンから、参考例5の方法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；64%）。これを常法により塩酸塩にし、凍結乾燥して、淡黄白色アモルファスの標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400Mz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.70-2.03 (5H, m), 2.05-2.28 (3H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.42 (2H, bs), 4.86 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7.45-7.60 (1H, m). (塩酸のプロトンは観察されず)

ESI-MS :  $m/z$  = 428 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 実施例 18

1-ベンジル-4-[[[5, 6-ジ-(1-プロピルオキシ)]-2-フルオロ-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

参考例7で得られた1-ベンジル-4-[[[5, 6-ジ-(1-プロピルオキシ)]-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジンから、実施例2の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；33%）。これを常法により塩酸塩にし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を

得た。

融点：211-214℃（分解）。

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz:CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 1.07 (3H, t, J=7.2Hz),  
1.70-2.23 (13H, m), 3.10-3.35 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.4Hz),  
4.04 (2H, t, J=6.4Hz), 4.15 (2H, bs), 6.77 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.45 (3H, bs),  
7.60 (2H, bs), 12.09 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 454 (M+H<sup>+</sup>).

#### 実施例 19

4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩

実施例2の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；57%）。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：203-208℃（分解）。

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz:CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.74-2.00 (3H, m), 2.00-2.26 (4H, m), 2.64-2.82 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.29 (1H, dd, J=16.8Hz, J=38.4Hz), 3.40-3.54 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.46 (1H, bdd, J=6.4Hz, J=13.6Hz), 7.92 (1H, bt, J=6.4Hz), 12.42 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 416 (M+H<sup>+</sup>).

#### 実施例 20

4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩

実施例2の製造法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；53%）。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：215-220℃（分解）。

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz:CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.70-1.98 (3H, m), 2.04-2.26 (4H, m), 2.58-2.74

(2H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.29 (1H, dd,  $J=17.2\text{Hz}$ ,  $J=38.4\text{Hz}$ ), 3.37-3.50 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.10-7.17 (3H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 12.34 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z = 416$  ( $M+H^+$ ).

#### 実施例 2 1

4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25 g (0.63 mmol) を 1,2-ジクロロエタン 5 ml に溶解し、1-クロロエチルクロロホルメート 0.81 ml (0.77 mmol) を加えた。1時間加熱還流した後、減圧濃縮し、メタノール 5 ml を加え、さらに 40 分間加熱還流した。減圧濃縮して得られた残渣を、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、淡黄白色結晶の標題化合物（遊離体）0.19 g を得た（収率；98%）。標題化合物の遊離体の物理化学データは以下の如くであった。

融点: 234-238°C（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz:  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.45-1.60 (2H, m), 1.77 (1H, ddd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $J=14.8\text{Hz}$ ,  $J=30\text{Hz}$ ), 1.94-2.14 (4H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.22-3.48 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, s).

これを常法により塩酸塩にし、95%エタノール/*tert*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。標題化合物（塩酸塩）の物理化学データは以下の如くであった。

融点: >240°C（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.72-2.17 (7H, m), 2.91 (2H, bs), 3.19-3.39 (2H, m), 3.48 (2H, bs), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.18 (1H, s), 9.31 (1H, bs), 9.56 (1H, bs).

ESI-MS :  $m/z = 308$  ( $M+H^+$ ).

#### 実施例 2 2

4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-メチルピペリ

## ジン・塩酸塩

4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩 68 mg (0.20 mmol) 中にギ酸 0.052 ml (1.39 mmol) と 37%ホルムアルデヒド水溶液 0.10 ml (1.38 mmol) を加えた。80℃にて3時間加熱した後、室温まで放冷し酢酸エチル 30 ml を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液 30 ml、飽和塩化ナトリウム水溶液 30 ml にて洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) にて精製し、淡黄オイルの標題化合物 (遊離体) 34 mg を得た (収率; 53%)。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/tert-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。標題化合物 (塩酸塩) の物理化学データは以下の如くであった。

融点: 215-220℃ (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR (400Mz:CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80-2.27 (7H,m), 2.72-2.86 (2H,m), 2.80 (3H,s), 3.23 (1H,dd, J=9.6Hz, J=16.8Hz), 3.32 (1H,dd, J=17.6Hz, J=38.4Hz), 3.53 (2H,t, J=12.8Hz), 3.92 (3H,s), 4.00 (3H,s), 6.85 (1H,s), 7.17 (1H,s). (塩酸のプロトンは観察されず)

ESI-MS: m/z = 322 (M+H<sup>+</sup>).

## 実施例 23

4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1-メチルエチル)ピペリジン・塩酸塩

4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩 50 mg (0.15 mmol) を DMF 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.049 ml (0.35 mmol) と 2-ブロモプロパン 0.016 ml (0.17 mmol) を加えた。70℃にて6時間加熱した後、室温まで放冷し酢酸エチル 30 ml を加え、水 30 ml、飽和塩化ナトリウム水溶液 30 ml にて洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) にて精製し、淡黄オイルの標題化合物 (遊離体) 13 mg を得た (収率; 26%)。これを常法により塩酸塩にし、

ジエチルエーテルを用いて固化し、淡黄白色アモルファスの標題化合物を得た。標題化合物（塩酸塩）の物理化学データは以下の如くであった。

$^1\text{H-NMR}$  (400Mz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (6H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 1.81 (1H, bd,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.90-1.95 (1H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 2.07-2.32 (4H, m), 2.69-2.86 (2H, m), 3.18-3.50 (5H, m), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, s), 11.55 (1H, bs).

ESI-MS:  $m/z = 350$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 実施例 2 4

4-[(5, 6 ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-メチルプロピル)ピペリジン・塩酸塩

実施例 2 3 の方法に準じて、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た（収率；40%）。これを常法により塩酸塩にし、エタノール/*tert*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。物理化学データは以下の如くであった。

融点: 220-225°C（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  (400Mz:  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.78 (1H, bd,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1.93 (1H, bs), 1.99 (1H, bs), 2.08-2.40 (5H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.80 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.23 (1H, dd,  $J=9.6\text{Hz}$ ,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 3.31 (1H, dd,  $J=17.6\text{Hz}$ ,  $J=38.8\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, bt,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, s), 11.61 (1H, bs).

ESI-MS:  $m/z = 364$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 実施例 2 5

臭化1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム

5, 6-ジメトキシ-2-(4-ピリジル)メチル-1-インダノン 1.00 g (3.53 mmol) 中にアセトニトリル 30 ml を加え、加熱還流して溶解した後、臭化ベンジル 0.50 ml (4.21 mmol) を加えた。さらに 2.5 時間加熱還流した後、室温まで放冷し、減圧濃縮した。残渣に *n*-ヘキサン 50 ml を加えた。析出した結晶を濾別し、乾燥して淡黄色結晶の標題化合物 1.60 g を得た（収率：定

量的)。

融点： 173 – 177℃.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 2.70 (1H, dd, J = 3.6Hz, J = 16.4Hz)、  
3.01 (1H, dd, J = 9.2Hz, J = 14Hz)、 3.12 (1H, dd, J = 7.6Hz, J = 16.4Hz)、 3.16-  
3.24 (1H, m)、 3.30-3.98 (1H, m)、 3.77 (3H, s)、 3.83 (3H, s)、 5.81 (2H, s)、 7.06 (1H,  
s)、 7.07 (1H, s)、 7.38-7.48 (3H, m)、 7.50-7.56 (2H, m)、 8.13 (2H, d, J = 6.4Hz)、  
9.14 (2H, d, J = 6.4Hz).

ESI-MS: m/z=374(M-Br)+.

実施例 25 の方法に準じて、以下の実施例化合物を製造した。

#### 実施例 26

塩化 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]  
メチルピリジニウム

#### 実施例 27

臭化 1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム

#### 実施例 28

臭化 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル  
ピリジニウム

#### 実施例 29

臭化 1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-  
イル]エチル]ピリジニウム

#### 実施例 30

臭化 1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-  
イル]プロピル]ピリジニウム

#### 実施例 31

臭化 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデ  
ン]メチルピリジニウム

#### 実施例 32

臭化 1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノ

ン) - 2 - イル] メチルピリジニウム

### 実施例 3 3

臭化 1 - (3 - メチルベンジル) - 4 - [(5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピリジニウム

### 実施例 3 4

臭化 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - [(5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピリジニウム

### 実施例 3 5

臭化 1 - ベンジル - 4 - [(5, 6 - ジメトキシ - 2 - フルオロ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピリジニウム

### 実施例 3 6

臭化 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - [(5, 6 - ジメトキシ - 2 - フルオロ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピリジニウム

以下に本発明にかかる眼内圧を調整するための医薬組成物の製剤実施例をあげる。なお、表中における「化合物」とは、前記式 (I) で表わされる化合物を意味する。

### 製剤実施例 1

成分	W t. % (Based on Free Base)
化合物 (フリー体または塩酸塩)	0.25
無水リン酸水素二ナトリウム	0.56
無水リン酸水素ナトリウム	0.28
塩化ナトリウム	0.5
塩化ベンザルコニウム溶液 (10%)	0.01
* 塩酸 または 水酸化ナトリウム	Adj. pH 6 - 7
滅菌水	Q. S.

## 製剤実施例 2

成分	W t . % (Based on Free Base)
化合物（フリー体または塩酸塩）	0.25
ホウ酸	1.05
ソディウム・テトラボレート（10水和物）	0.29
塩化ベンザルコニウム溶液（10%）	0.01
* 塩酸 または 水酸化ナトリウム	Adj. pH 6 - 7
滅菌水	Q. S.

## 試験例 1

## 〔眼内圧低下作用〕

本発明にかかる医薬組成物の眼内圧低下作用は、公知のin vitroアッセイ法、in vivoアッセイ法、または、これらに準じた方法を用いて容易に評価できる。前記公知法には、例えば特開2001-81048、特開2001-48788、特開2000-95691、特開2000-95690、特開2000-53566、特開2000-26297、特開平10-182465、特開平10-175865、特開平10-167961、特開平10-120572、特開平10-81624、特開平10-36255号公報、等に記載のin vitroアッセイ法またはin vivoアッセイ法があるが、なかでも代表的なのは特開2000-53566号公報に記載のニューマトノメトリー（pneumatometry）法による眼内圧のin vivoアッセイ法や、特開平10-167961号公報に記載のin vivo眼圧測定法（空圧平式眼圧計による測定）である。

本発明にかかる医薬組成物について、前記公知のアッセイ法に準じて試験をしたところ、本発明にかかる医薬組成物は、初期眼圧に対して優れた眼内圧低下作用を示した。本発明にかかる医薬組成物は、緑内障の治療または予防用の医薬組成物として有用である。

また、本発明にかかる医薬組成物は、脳内への移行性等の薬物動態的評価によれ



ば、中枢性疾患のみならず、末梢性の疾患にも優れた作用を奏し得ることが明らかとなった。

## 試験例 2

### [In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の評価]

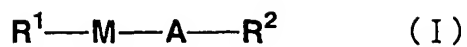
アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジネートを用いて、Ellman らの方法<sup>1)</sup>に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNB [5, 5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)] を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412 nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。各被験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)として求めた。なお、被験化合物は、それぞれ生理食塩水に溶解して用いた。

<sup>1)</sup>; Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M., (1961), Biochem. Pharmacol., 7, 88~95.

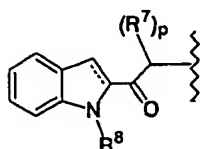
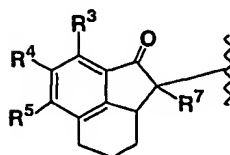
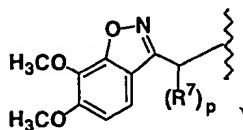
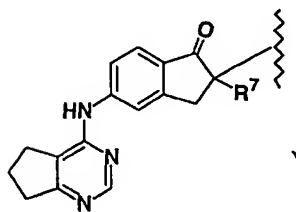
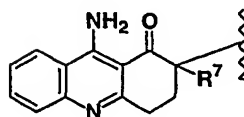
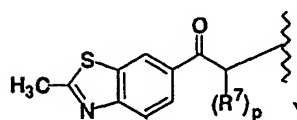
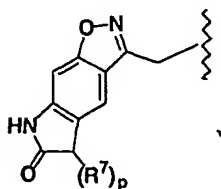
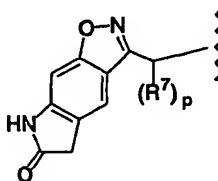
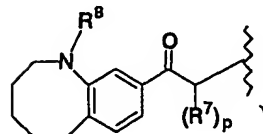
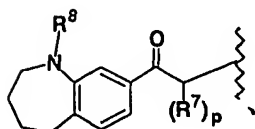
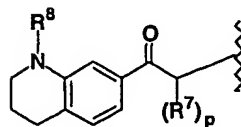
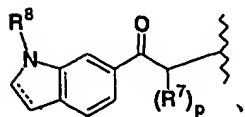
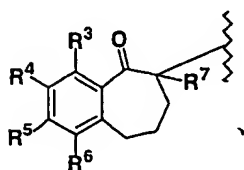
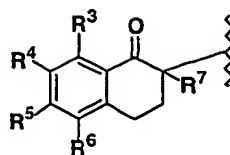
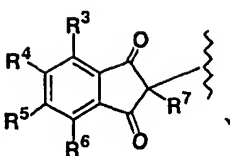
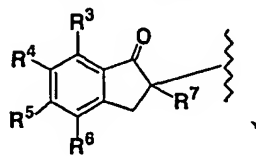
上記試験例において、本発明にかかる前記式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、有意なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示した。

## 請求の範囲

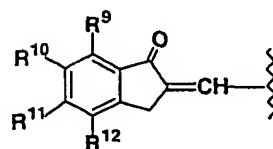
## 1. 式



[式中、 $R^1$ は式



および

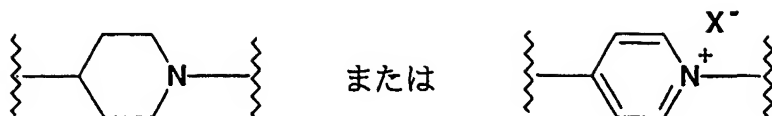


[式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は同一または相異なって(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトリル基、(5)ニトロ基、(6) $C_{1-7}$ アシル基、(7) $C_{1-6}$ ア

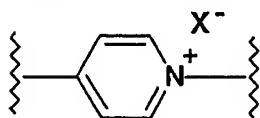
ルコキシカルボニル基、(8)  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基、(9) N, N-ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基、(10)メルカプト基、(11)  $C_{1-6}$  チオアルコキシ基または(12)それぞれ置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{2-6}$  アルケニル基、  $C_{2-6}$  アルキニル基、  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、  $C_{3-8}$  シクロアルケニル基、  $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基もしくはアミド基を示し；  $R^7$  はハロゲン原子、水酸基、  $C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{1-6}$  アルコキシ基、シアノ基、  $C_{1-6}$  ハロゲン化アルキル基、  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル基、  $C_{1-6}$  シアノアルキル基、  $C_{1-6}$  アミノアルキル基、ニトロ基、アジド基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、メルカプト基または  $C_{1-6}$  チオアルコキシ基を示し；  $R^8$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を示し；  $R^9$ 、  $R^{10}$ 、  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、  $C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{1-6}$  アルコキシ基、  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、N-  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基またはN, N-ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基を示し；式

-----

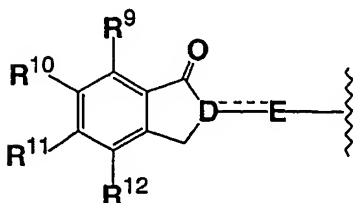
で表される部分構造は単結合または二重結合を示し；p は1または2の整数を示す] からなる群より選ばれるいずれかの1つの基を示し；  $R^2$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、  $C_{3-8}$  シクロアルキルメチル基、2, 2-アルキレンジオキシエチル基または式  $-CH_2-B$  [B は下記置換基群 a から選ばれる1乃至5個の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基または5乃至14員複素環式基を示し、さらに、前記置換基は置換基どうし結合して一緒になり脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよく；置換基群 a とはハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、  $C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{2-6}$  アルケニル基、  $C_{2-6}$  アルキニル基、  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、  $C_{1-6}$  アルコキシ基、  $C_{1-6}$  アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基およびアラールキルオキシ基からなる群を示す] で表される基を示し；M は単結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基を示し；A は式



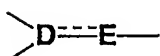
〔式中、 $X^-$ はハロゲン化物イオンまたは有機スルホン酸イオンを示す〕で表される基を示す；ただし、Aが



〔 $X^-$ は前記定義と同意義を示す〕のとき、 $R^1$ は式

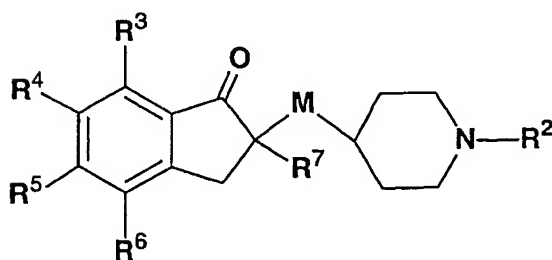


〔式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は前記定義と同意義を示し；部分構造



は $>C(R^{13})-CH_2-$ 〔 $R^{13}$ は水素原子またはハロゲン原子を示す〕または $>C=CH-$ を示す〕で表される基を示し、且つ、 $R^2$ はハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基および $C_{2-6}$ アルキニル基からなる群より選ばれるいずれか1個の基で置換されていてもよいベンジル基を示す〕で表される基を示す。〕  
で表される化合物またはその塩を含有する眼内圧を調整するための医薬組成物。

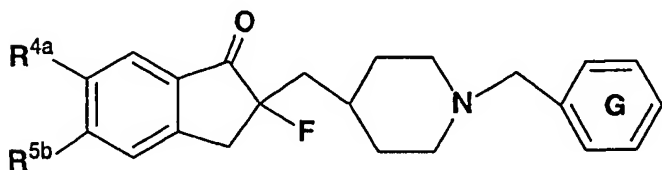
## 2. 式



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ およびMはそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の組成物。

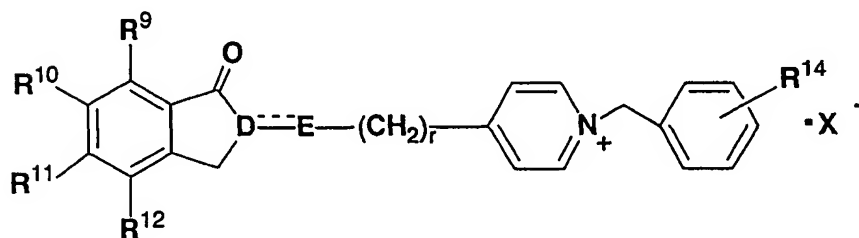
3. Mが $C_{1-6}$ アルキレン基である請求項2記載の組成物。

4. MがCH<sub>2</sub>である請求項2記載の組成物。
5. R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が同一または相異なって水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である請求項2記載の組成物。
6. R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子で、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である請求項2記載の組成物。
7. R<sup>7</sup>がハロゲン原子である請求項2記載の組成物。
8. R<sup>7</sup>がフッ素原子である請求項2記載の組成物。
9. R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよいベンジル基である請求項2記載の組成物。
10. 式

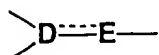


〔式中、R<sup>4a</sup>およびR<sup>5a</sup>は同一または相異なって置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し；G環は前記請求項1記載の置換基群aから選ばれるいずれか1乃至5個の基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の組成物。

#### 11. 式



〔式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、X<sup>-</sup>および部分構造



はそれぞれ前記定義と同意義を示し；R<sup>14</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基またはC<sub>2-6</sub>アルキニル基を示し；rは0乃至5の整数を示す。〕で表される1-ベンジルピリジニウム塩を含有してなる請求項1記載

の組成物。

12. 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]ピペリジン、1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン・塩酸塩、1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチルピペリジン・塩酸塩、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-(3-シアノベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-ピコリル)ピペリジン・2塩酸塩、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-ニトロベンジル)ピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[3-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(4-ヒドロキシベンジル)ピペリジン・塩酸塩、4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-ヒドロキシメチルベンジル)ピペリジ

ン・塩酸塩、1-ベンジル-4-[[[5,6-ジ- (1-プロピルオキシ)] - 2-フルオロ-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-メチルピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1-メチルエチル)ピペリジン・塩酸塩、4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-メチルプロピル)ピペリジン・塩酸塩、臭化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、塩化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[(1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピリジニウム、臭化1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-(3-メチルベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-(4-ヒドロキシベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム、臭化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウムおよび臭化1-(4-ヒドロキシベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウムからなる群より選ばれる1の化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の組成物。

- 1 3. 眼内圧を降下させるための請求項 1 記載の組成物。
- 1 4. 緑内障の治療または予防のための請求項 1 記載の組成物。
- 1 5. 散瞳または斜視の治療または予防のための請求項 1 記載の組成物。
- 1 6. 散瞳が急性緑内障性散瞳である請求項 1 5 記載の組成物。
- 1 7. 点眼剤または眼軟膏剤である請求項 1 記載の組成物。
- 1 8. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、眼内圧の調整が治療・予防・改善に有効である疾患を治療・予防・改善する方法。
- 1 9. 疾患が、緑内障、急性緑内障性散瞳を含む散瞳または斜視である請求項 1 8 記載の方法。
- 2 0. 請求項 1 記載の化合物またはその塩を眼内圧の調整が治療・予防・改善に有効である疾患の治療・予防・改善剤の製造のために用いる用途。
- 2 1. 疾患が、緑内障、急性緑内障性散瞳を含む散瞳または斜視である請求項 2 0 記載の用途。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05714

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/32, 213/50, 401/06, 405/06, 498/04, A61K31/445, 4425, 4545, 454, 4709, 55, 5355, 4439, A61P27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/32, 213/50, 401/06, 405/06, 498/04, A61K31/445, 4425, 4545, 454, 4709, 55, 5355, 4439

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 296560 A2 (Eisai Co., Ltd.), 28 December, 1988 (28.12.88), the whole document	1, 13-17, 20, 21
A	& JP 1-79151 A                      & FI 8802716 A & NO 8802696 A                      & ZA 8804338 A & US 4895841 A                      & DK 8803379 A & HU 50768 A2                      & DD 283377 A5 & RU 2009128 C1                      & CA 1338808 A1 & AU 8818216 A1                      & CN 1030752 A & AT 134618 E                      & ES 2083359 T3	2-12
Y	WO 98/56379 A1 (Alcon Laboratories, Inc.), 17 December, 1998 (17.12.98), & AU 9877998 A	1, 13, 14, 17, 20, 21
Y	WO 98/56380 A1 (Alcon Laboratories, Inc.), 17 December, 1998 (17.12.98), & AU 9877999 A	1, 15-17, 20, 21
PA	WO 00/51985 A1 (Eisai Co., Ltd.), 08 September, 2000 (08.09.00), & JP 2000-319258 A	1-17, 20, 21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 July, 2001 (30.07.01)	Date of mailing of the international search report 07 August, 2001 (07.08.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05714

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO 01/16105 A1 (Eisai Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), & JP 2001-139547 A	1-17, 20, 21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05714

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18,19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims 18 and 19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/32, 213/50, 401/06, 405/06, 498/04,  
A61K31/445, 4425, 4545, 454, 4709, 55, 5355, 4439,  
A61P27/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/32, 213/50, 401/06, 405/06, 498/04,  
A61K31/445, 4425, 4545, 454, 4709, 55, 5355, 4439

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 296560 A2 (EISAI CO., LTD.) 28. 12月. 1988 (28. 12. 88) 文献全体	1, 13-17, 20, 21
A	& JP 1-79151 A&FI 8802716 A&NO 8802696 A&ZA 8804338 A &US 4895841 A&DK 8803379 A&HU 50768 A2&DD 283377 A5 &RU 2009128 C1&CA 1338808 A1&AU 8818216 A1&CN 1030752 A &AT 134618 E&ES 2083359 T3	2-12
Y	WO 98/56379 A1 (ALCON LABORATORIES, INC.) 17. 12月. 1998 (17. 12. 98) &AU 9877998 A	1, 13, 14, 17, 20, 21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 07. 01

国際調査報告の発送日

07.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4 P 9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 98/56380 A1 (ALCON LABORATORIES, INC.) 17. 12月. 1998 (17. 12. 98) &AU 9877999 A	1, 15-17, 20, 21
P A	WO 00/51985 A1 (エーザイ株式会社) 8. 9月. 2000 (08. 09. 00) &JP 2000-319258 A	1-17, 20, 21
P A	WO 01/16105 A1 (エーザイ株式会社) 8. 3月. 2001 (08. 03. 01) &JP 2001-139547 A	1-17, 20, 21

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18, 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲18及び19は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。